

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 62

LE TETRA ETHYL PYRO PHOSPHATE ET LES ANTICHOLINESTERASIQUES dans le Traitement de la Myasthénie d'ERB-GOLDFLAM

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 28 JUILLET 1950

PAR

PIERRE BOUYERON

né à Castres (Tarn), le 4 novembre 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. BOULET, professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs.</i>
		EUZIÈRE, professeur.		
		SERRE, agrégé.		
		PASSOUANT, agrégé.		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1950

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 62

LE TETRA ETHYL PYRO PHOSPHATE ET LES ANTICHOLINESTERASIQUES

dans le Traitement
de la Myasthénie d'ERB-GOLDFLAM

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 28 JUILLET 1950

PAR

PIERRE BOUYERON

né à Castres (Tarn), le 4 novembre 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. BOULET, professeur, *Président*.
EUZIÈRE, professeur.
SERRE, agrégé.
PASSOUANT, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1950

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur</i> .
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique et toxicologie.....	CRISTOL.
Physique médicale.....	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale..	BAUMEL.
Microbiologie	CARRERE.
Histoire naturelle médicale et parasitologie.....	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAGES.
Thérapeutique et clinique de maladies infect.....	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	BERT.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.....	VIDAL.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale...	ROUX.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales.....	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales.....	PUECH.
Clinique médicale.....	GIRAUD, <i>doyen</i> .
—	BOULET.
Clinique chirurgicale.....	N...
—	LAPEYRE.
Clinique obstétricale.....	CADERAS DE KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	EUZIERE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge.....	CHAPTAL.
Clinique de dermato-syphiligraphie.....	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	TRUC.
Clinique gynécologique.....	AIMES.
Clinique ophtalmologique.....	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.....	TERRACOL.
Electro-radiologie.....	LAMARQUE.

Chargés de cours (Prof^r sans chaire) :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Propédeutique médicale.....	P. RIMBAUD.

Professeurs honoraires

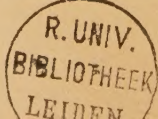
MM. BERTIN-SANS, GALAVIELLE, VIRES, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE, JEANBRAU, L. RIMBAUD, BOUDET

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.		MM.
Chimie.....	BENEZECH.	Neuro-chirurgie..... GROS, <i>agrégé</i> .
Physiologie.....	LOUBATIERES, <i>agr.</i>	Clin. de la tuberc..... VIDAL, <i>professeur</i> .
Anatomie pathol.....	CAZAL, <i>agrégé</i> .	Clin. gast-ent..... BAUMEL, <i>prof.</i>
Pharmacologie.....	HARANT, <i>prof.</i>	Pathologie chir..... LAPEYRIE, <i>agrégé</i> .
Pharmacol. et thér....	SERRE, <i>agrégé</i> .	— — JOYEUX, <i>agrégé</i> .
Médecine expérim....	PASSOUANT.	— — NEGRE, <i>agrégé</i> .
Pathologie médicale.	BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Obstétrique..... COLL DE CARRERA,
—	SERRE, <i>agrégé</i> .	<i>agrégé libre.</i>
Path. neurologique.	LAFON, <i>agrégé</i> .	Stomatologie..... HOUPERT, <i>agrégé</i> .
— respiratoire...	BALMES, <i>agrégé</i> .	

Agrégés en exercice

MM.		MM.
Physiologie.....	LOUBATIERES.	Neuro-psychiatrie... LAFON.
Chimie.....	BENEZECH,	Chirurgie..... LAPEYRIE.
Microbiologie	RENOUX.	— JOYEUX.
Médecine.....	BOUCOMONT.	— NEGRE.
—	SERRE.	Neuro-chirurgie..... GROS.
—	BALMES.	Odonto-Stomatol.... HOUPERT.
—	CAZAL.	
—	PASSOUANT,	



A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MON PARRAIN, A MA MARRAINE

A MA FEMME

A MON FILS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

Dans l'espoir que ceux qui nous ont aidé et encouragé dans nos études trouveront dans ce travail un modeste remerciement à leur généreuse sollicitude, et que ceux qui nous ont permis d'effectuer une longue scolarité et fait de nous un homme y trouveront l'humble récompense de leur dévouement et de leurs sacrifices.

P. B.

A NOTRE JURY DE THÈSE

A Monsieur le Professeur P. BOULET,

Professeur de Clinique médicale
à la Faculté de médecine de Montpellier

Député, maire de la ville de Montpellier

Qui nous a reçu avec bienveillance
dans son service et nous a fait le très
grand honneur de présider cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
respectueuse reconnaissance.

P. B.

A Monsieur le Professeur EUZIÈRE,

Professeur de la Clinique
des maladies mentales et nerveuses
à la Faculté de médecine de Montpellier
Doyen honoraire

Nous lui exprimons notre reconnaissance pour son enseignement.

A Monsieur le Professeur agrégé H. SERRE,

Qui nous fut non seulement un maître
aux leçons précieuses, mais encore un
exemple.

A Monsieur le Professeur agrégé P. PASSOUANT,

Qui nous a proposé le sujet de cette
thèse. Nous lui adressons nos remercie-
ments les plus sincères.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTÉ

En témoignage de notre reconnaissance.

P. B.

A Monsieur le Docteur H. ESTOR,

Chef de Clinique chirurgicale
à la Faculté de médecine de Montpellier

Qu'il veuille trouver ici l'expression de
notre sincère gratitude.

P. B.

PRÉFACE

Ce travail ne peut commencer qu'en exprimant à M. le professeur agrégé PASSOUANT notre très vive et très respectueuse gratitude pour la simplicité et la bienveillance avec lesquelles il a bien voulu nous accueillir, pour l'amabilité avec laquelle il nous a communiqué tous les documents qui pouvaient nous être utiles et pour l'appui qu'il a bien voulu nous prêter de sa haute autorité.

Bien que l'étiologie de la myasthénie grave demeure encore assez mystérieuse, son mécanisme physio-pathologique semble trouver son substrat dans un déséquilibre des réactions Acétylcholine-Cholinestérase au niveau de la plaque myo-neurale.

De l'étude de ces réactions est issue toute l'importance qu'ont aujourd'hui dans la thérapeutique de l'asthénie musculaire les corps doués d'une activité anticholinestérasique.

Aussi nous avons cru utile, vu la nouveauté du sujet, et après avoir rappelé rapidement les données essentielles cliniques et physiopathologiques de la myasthénie d'Erb-Goldflam, de passer en revue tous les médicaments qui, en bloquant la cholinestérase, permettent au muscle de recouvrir pendant un certain temps une contraction normale.

En premier lieu, nous envisagerons la Prostigmine qui, depuis 1934, a été et reste encore la médication de base de la fatigabilité musculaire ; en second lieu, le Diisoprophyl-Fluoro-Phosphate ou D. F. P. qui, bien que inhibiteur très actif de la Cholinestérase, n'a donné que des résultats médiocres et a été presque totalement abandonné. Enfin nous étudierons les deux dernières

acquisitions thérapeutiques de la Myasthénie d'Erb, à savoir : l'Hexa-Ethyl-Tétra-Phosphate et le Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate.

Ce dernier surtout a motivé notre présent travail et il en constitue la partie la plus originale.

L'Université américaine de Michigan adressa en effet, sur sa demande, à M. le professeur agrégé PASSOUANT, un spécimen de Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate, drogue encore très peu connue et non essayée en France. De ce fait, nous avons eu le bonheur d'en observer les effets sur un cas de myasthénie grave, qui se trouvait dans le service de M. le professeur BOULET.

Jointes aux toutes dernières communications américaines, nous présenterons bien modestement les résultats de cette très intéressante observation, et les conclusions que nous croyons pouvoir formuler concernant l'utilisation éventuelle et future de ce nouvel anticholinestérasique.

CHAPITRE PREMIER

LA MYASTHÉNIE GRAVE

Si l'on en croit VIETS, c'est l'anglais WILLIS qui décrit le premier, dans son « De Anima Brutorum », ce syndrome de fatigabilité musculaire, que ERB, en 1878, et GOLDFLAM, en 1893, devaient complètement isoler. Il est indéniable que les manifestations cliniques sont provoquées par la fatigue. JOLLY, par la suite, appuya cette description sur des modifications électriques de la contraction musculaire, et il décrivit en 1891 la réaction électrique myasthénique.

ÉTIOLOGIE

La maladie d'Erb-Goldflam est plus fréquente chez la femme que chez l'homme, et elle reste rare chez l'enfant.

Quoique certains auteurs aient signalé l'évolution de la maladie chez plusieurs frères ou sœurs, la myasthénie n'est pas une maladie familiale.

Certains facteurs ont une influence sur la maladie : l'émotion et la chaleur peuvent exagérer les symptômes et provoquer une aggravation.

ÉTUDE CLINIQUE

La myasthénie consiste dans une anomalie de la contraction musculaire, avec fatigabilité anormale à l'effort et épuisement.

Tous les muscles peuvent être atteints au cours de la maladie d'Erb. Mais, à son début, l'affection reste localisée et ce sont les muscles d'innervations bulbo-pédunculo-protubérantielles qui sont particulièrement touchés.

Le travail des muscles apparemment sains peut entraîner une aggravation des anomalies myasthéniques dans les territoires intéressés. Cette réponse à distance, connue sous le nom de phénomène de Walker, a été retrouvée par MORICHAU-BEAUCHANT.

Le tableau clinique met au premier plan : des **troubles myasthéniques musculaires**.

1° Les signes oculaires.

Le ptosis est, en général, bilatéral et constitue le signe le plus constant. Absent au réveil, il apparaît avec la fatigue dans le courant de la journée. Il peut être corrigé par un plissement frontal et une hyper-extension de la tête.

L'atteinte de la musculature externe présente différents types de parésie selon la localisation. Elle se traduit en général par de la diplopie, qui s'accroît à la lecture.

La musculature interne serait indemne.

Enfin les paralysies de fonction restent hypothétiques. COSTE, toutefois, a pu récemment observer une impossibilité à la convergence, alors que les yeux suivaient bien les objets vers la gauche et vers la droite.

2° Les modifications de l'expression.

Le « masque myasthénique » comporte un faciès inexpressif, un front plissé, les sourcils relevés, la tête rejetée en arrière, tout ceci en période de repos.

Lors de mouvements, ces troubles augmentent. Avec impossibilité de siffler, souffler ou sourire, la bouche reste entrouverte et laisse écouler la salive, la mâchoire inférieure tombe.

3° *Les troubles de la mastication et de la déglutition.*

La mastication, normale au début du repas, se ralentit par la suite et enfin s'épuise.

En même temps, on observe une dysphagie associée provenant d'une insuffisance de la musculature bucco-pharyngée, l'œsophage demeurant indemne.

4° *Les modifications de la voix.*

Elles sont assez précoces, mais d'abord fugaces. Elles se traduisent par un nasonnement. On l'identifie assez bien au cours d'une lecture à voix haute. Il existe à la fois des troubles de l'articulation et des troubles de la phonation.

5° *L'atteinte des muscles des membres, du tronc et du cou.*

Aux membres inférieurs, il est fréquent de ne voir apparaître l'anomalie myasthénique qu'au cours de la marche, et l'on peut parfois la confondre avec une claudication intermittente.

Aux membres supérieurs, rarement l'affection débute par une atteinte des muscles des extrémités. Les gestes usuels, tels que s'habiller, se coiffer, deviennent très difficiles, et ils peuvent constituer les manifestations premières de la maladie.

La fatigue des muscles du cou et de la nuque, qui provient de l'hyper-extension permanente, destinée à corriger le ptosis, est, quant à elle, assez commune.

Des **troubles trophiques musculaires** avec atrophie peuvent survenir au cours d'une myasthénie typique. Cette anomalie, qui pose des problèmes de diagnostic et de pathogénie difficiles à résoudre, reste localisée le plus souvent dans le territoire myasthénique.

L'**examen général** est le plus souvent négatif. Le cœur est normal, la tachycardie fréquente et la tension artérielle assez souvent abaissée. Au point de vue digestif, on signale parfois un ralentissement du transit digestif par atonie intestinale.

Les signes neurologiques et psychiques sont très peu modifiés : la motricité est normale, seule la fatigue entraîne un épuisement musculaire. Les troubles de la sensibilité, soit subjectifs, soit objectifs, sont constitués essentiellement par quelques céphalées occipitales et des douleurs de la nuque et des bras déclenchées par l'effort. Le tonus musculaire reste normal. Les tracés électro-encéphalographiques ne présentent pas d'anomalie (COSTE) et les troubles psychiques sont rares.

L'**examen électrique** permet de déceler et apprécier le syndrome de fatigabilité musculaire. Il recherche avant tout l'existence d'une réaction de Jolly et une réaction de Bourguignon typique. La réaction myasthénique consiste en une diminution de l'amplitude des muscles après excitations répétées et en une élévation de la chronaxie.

L'**examen endocrinien** est très intéressant. COSTE souligne chez une malade une insuffisance thyroïdienne, avec métabolisme basal constamment abaissé. L'influence du thymus a été très diversement interprétée. COSTE signale l'absence d'hypertrophie de cette glande et l'inefficacité de son irradiation. Des auteurs Américains ont cependant obtenu des résultats par l'ablation ou l'irradiation du thymus (BLALOCK).

Le **syndrome humoral**. Dans la myasthénie, il n'existe pas de formule humorale spécifique.

La Créatine, combinée avec le phosphagène, joue un rôle important dans la contraction musculaire. Néanmoins la Créatinurie est d'apparition assez inconsistante, et la Créatininurie, parfois légèrement diminuée, reste le plus souvent normale.

La Glycémie est normale dans la plupart des cas.

L'Hyperlactacidémie à l'effort n'est pas spécifique de la myasthénie et peut se retrouver au cours de la fatigue physiologique.

L'étude des éléments minéraux a démontré que le potassium sérique est parfois abaissé (LAURENT et WALKER, PASSOUANT et BÉNÉZÉCH).

La Cholinestérase sérique. A l'exception de Mc GEORGE, qui a trouvé un taux élevé, la plupart des auteurs (STEDMAN et RUSSEL, PASSOUANT et BÉNÉZÉCH) ont constaté des chiffres normaux ou diminués.

Quant à la Cholinestérase globulaire, elle serait normale ou légèrement augmentée par rapport à la Cholinestérase sérique (STEDMAN et RUSSEL).

Enfin, la formule sanguine est normale.

ÉVOLUTION

La myasthénie d'Erb-Goldflam présente des périodes de rémissions, puis de nouvelles rechutes, avec parfois des aggravations brutales : vraies crises paroxystiques.

Ces poussées violentes sont caractérisées par :

- une asthénie prononcée généralisée, ce qui est rare ;
- des troubles de la déglutition importants, points de départ de crises asphyxiques ;
- des crises respiratoires avec anxiété et sueurs. La respiration reste très superficielle et irrégulière, le pouls filant et petit.

Ces crises paroxystiques marquent les étapes de la myasthénie et peuvent être fatales.

L'évolution générale est très capricieuse et même paradoxale, des formes graves guérissent complètement et, à l'inverse, c'est en période de rémission que peut survenir une mort brutale.

PHYSIOPATHOLOGIE

Plusieurs théories ont été tour à tour défendues avant d'en arriver au principe d'un déséquilibre des réactions acétylcholine-cholinestérase au niveau de la jonction myo-neurale.

1^o *Théorie nerveuse.*

L'origine bulbaire de la maladie avait été avancée par ERB, mais en ne se basant que sur la simple description clinique des premiers cas.

Certains auteurs (BRISSAUD, BALLET, OPPENHEIM, CLAUDE) furent attirés par la ressemblance qu'il existe entre la myasthénie et les polio-encéphalites, et par la possibilité d'amyotrophies.

Mais bien souvent les lésions histologiques sont peu nettes ou même absentes, la maladie a une évolution capricieuse, les rémissions totales demeurent possibles. Aussi cet ensemble de faits plaide contre une théorie nerveuse qui reste improbable.

2^o *Théories endocriniennes.*

Elles peuvent s'expliquer par certaines constatations anatomiques, par les régulations hormonales agissant dans la physiologie de la fatigue, et par l'analogie qu'il existe entre la fatigue du sujet bien portant et celle du myasthénique. Malgré ce, il n'est pas possible de rapporter la maladie d'Erb à l'altération d'une seule formation glandulaire.

a) THÉORIE SURRÉNALIENNE

Le dysfonctionnement des glandes surrénales favorise la fatigue ; aussi à l'origine de la myasthénie a-t-on invoqué une atteinte de cette glande.

Se basant sur des constatations anatomiques et sur certains faits cliniques, MARINESCO défend cette théo-

rie. Comme constatations anatomiques on doit signaler la possibilité d'une atrophie des surrénales ; et, au point de vue clinique : l'hypotension artérielle que l'on observe parfois et la vaso-dilatation provoquée par l'effort (et non une vaso-constriction comme chez le sujet normal).

b) THÉORIE THYROÏDIENNE

L'asthénie de la maladie de Basedow est très proche de la myasthénie ; ni le test à la Prostigmine, ni l'étude électrique ne peuvent les différencier.

Néanmoins, on voit très rarement une myasthénie s'installer au cours d'un Basedow ; et, signe fondamental, le métabolisme basal demeure inchangé dans la maladie d'Erb.

La réaction myasthénique survenant parfois au cours de l'hyperthyroïdie peut être sous la dépendance d'une hypertrophie thymique, fréquente dans les goîtres toxiques.

c) THÉORIE THYMIQUE

Des modifications anatomiques de la glande sont possibles au cours de la myasthénie grave, mais les relations entre les deux sont encore incertaines.

Selon HARVEY et BLALOCK, le thymus sécréterait une substance toxique semblable au Curare ; elle aurait une action élective sur le muscle et déclencherait ainsi un syndrome myasthénique.

Malheureusement ces hypothèses n'ont pu être précisées. Et, en faveur de la théorie thymique, on ne peut que citer les résultats thérapeutiques obtenus par la thymectomie, soit en Amérique, soit même en France où, le 26 octobre 1948, PARAF, SICARD et ABAZA procédaient à l'ablation d'un thymus non tumoral chez un myasthénique. Cette intervention fut couronnée de succès et, trois mois après, ces trois auteurs publiaient l'observation de ce premier cas français de maladie d'Erb, guérie par extirpation d'une glande thymique non tumorale.

Toutefois, au point de vue uniquement physiopathologique, les relations du thymus avec la myasthénie restent bien imprécises.

3^o *Théorie sympathique.*

Comme le système neuro-végétatif est intimement lié aux glandes endocrines, on ne peut passer sous silence les théories sympathiques de la myasthénie.

Voyons quel rôle joue le sympathique musculaire.

Certains faits physiologiques observés par ORBELLI et par L. et P. LAPICQUE, laissent présumer une action du sympathique sur la contraction musculaire. Ce rôle, dû à un effet indirect, serait sous la dépendance de réactions vasomotrices avec libération d'Adrénaline ou Sympathine. Cette hormone agirait au niveau de la plaque myo-neurale en facilitant l'effet de l'Acétylcholine.

Quant aux manifestations sympathiques, MARINESCO verrait leur origine dans un déficit surrénal, tandis que SALMON parle de dépression du sinus carotidien. Etudiant les relations du sinus carotidien et les glandes surrénales, J. VERNE et LÉGER ont démontré que l'ablation du corpuscule carotidien entraîne une hyperplasie de la cortico-surrénale.

De ces travaux naquit une indication thérapeutique : l'énervation sinu-carotidienne, qui a donné quelques résultats intéressants (THÉVENARD et LÉGER, MASSABIAU et COURTY).

4^o *Théorie musculaire.*

L'existence assez fréquente d'atrophie musculaire au cours de la myasthénie est en faveur de cette théorie, défendue par LIEFMAN, puis par VILLARET.

Mais la théorie musculaire a pris une orientation nouvelle avec la découverte de la transmission chimique de l'influx nerveux au niveau de la jonction myo-neurale. Aussi nous allons nous pencher sur le rôle de

la plaque myo-neurale, et enfin sur le rôle des métabolismes ioniques dans la transmission neuro-musculaire.

RÔLE DE LA PLAQUE MYO-NEURALE

En 1921, LÆWI émit l'hypothèse d'un processus chimique dans la transmission de l'influx nerveux. Appliquée d'abord au système végétatif, cette théorie fut transposée ensuite, par DALE, à la jonction neuro-musculaire du système musculaire strié. La substance en cause est l'Acétylcholine, qui est nécessaire au passage de l'influx nerveux dans la synapse. Mais, en outre, il existe un enzyme : la Cholinestérase, dont la fonction principale est d'hydrolyser l'Acétylcholine et ainsi de prévenir la transmission continue d'un influx nerveux à un muscle donné. Cette Cholinestérase est présente dans le sang et les tissus.

Plus récemment encore, NACHMAUSOHN a décrit un autre enzyme : la Choline-acétylase, qui assure la synthèse de l'Acétylcholine.

Sur les bases de ces données physiologiques, plusieurs interprétations du mécanisme de la myasthénie grave ont été proposées.

a) *Destruction excessive de l'Acétylcholine.*

La chute de la Cholinestérase sérique, provoquée par la Prostigmine, a été interprétée comme un argument en faveur de cette hypothèse. Il y aurait au cours de la myasthénie un excès de Cholinestérase du sérum entraînant une destruction plus facile du médiateur. Mais, exception faite de HICKS et Mc KAY (1936), tous les autres auteurs (STEDMAN, RUSSEL) ont trouvé chez leurs malades des taux estérasiques normaux ou abaissés.

La Cholinestérase sérique et l'Acétylcholine ne paraissent donc pas avoir une grosse action l'une sur l'autre. Aussi a-t-on essayé d'expliquer la destruction exagée-

rée d'Acétylcholine par un excès de Cholinestérase musculaire ou vraie Cholinestérase. Malheureusement, les difficultés techniques n'ont pas encore permis d'apporter des preuves suffisantes sur ce point.

HEYMANS parle de l'importance possible de la Cholinestérase musculaire dans la transmission de l'influx nerveux, mais il garde un certain scepticisme, surtout après son étude pharmacologique du D. F. P.

b) *Diminution de la sensibilité du muscle à l'Acétylcholine.*

Appuyée sur des anomalies métaboliques observées au cours de la myasthénie, cette théorie est infirmée par des expériences qui prouvent que l'Acétylcholine agit sur le muscle myasthénique.

Le muscle myasthénique garde donc son pouvoir contractile ; et c'est d'une anomalie de la transmission neuro-musculaire que proviendrait le trouble primitif, et non pas seulement d'un point de départ purement musculaire.

c) *Défaut de synthèse de l'Acétylcholine.*

QUASTEL, TENNEMBAUM et WATHY ont signalé une baisse de la synthèse de l'Acétylcholine en présence de sérum myasthénique par rapport au sérum normal.

Une substance toxique d'origine inconnue et d'action identique à celle du Curare pourrait expliquer cette anomalie. Mais si la myasthénie répond à une substance toxique circulant dans le sang, la localisation du trouble sur tel ou tel muscle reste difficile à expliquer.

ROLE DES MÉTABOLISMES IONIQUES

a) *Le Potassium* est un élément important de la transmission neuro-musculaire, mais son rôle exact reste encore imprécis. Pour certains auteurs, il serait un véritable élément transmetteur, et l'Acétylcholine

agirait en libérant des ions potassiques. Enfin, d'autres lui attribuent une action indirecte : favoriser la synthèse de l'Acétylcholine.

b) *Le Magnésium* bloque la transmission neuromusculaire et a une action identique à celle du Curare (MONNIER et WENGER).

c) *Le Calcium* favorise l'activité cholinestérasique (MASSART et DURFAIT).

TRAITEMENT

L'asthénie musculaire a un mécanisme physiopathologique qui paraît consister en un déséquilibre des réactions Acétylcholine-Cholinestérase au niveau de la plaque myo-neurale, de telle sorte que l'Acétylcholine n'exerce plus son effet normal sur le muscle.

C'est en se fondant sur cette donnée que tous les corps possesseurs d'un pouvoir anti-cholinestérasique ont pris ces dernières années une importance capitale dans la thérapeutique de la myasthénie.

Nous nous proposons de passer en revue ces diverses médications susceptibles de bloquer la Cholinestérase. Nous verrons : la Prostigmine, le Diisoprophyl-Fluoro - Phosphate, l'Hexa-Ethyl-Tétra-Phosphate, et enfin le dernier venu de la série, le Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate, pour lequel nous présenterons une observation sur sa première expérimentation clinique française.

CHAPITRE II

LA PROSTIGMINE

HISTORIQUE

Mary WALKER utilisa, en 1934, pour la première fois, la Prostigmine dans le traitement de la myasthénie. Elle avait remarqué que les symptômes de cette maladie ressemblaient à ceux de l'empoisonnement par le Curare, c'est pourquoi elle utilisa du Salicylate de Physostigmine, corps qui était un antidote du Curare. Une disparition presque complète de la fatigue durant deux à quatre heures fut obtenue. Puis, en 1935, M. WALKER proposa la Prostigmine, dont les effets sont plus efficaces et moins toxiques.

Cette médication fut utilisée au début en injections. Parmi les premiers auteurs, il faut citer BLAKE PRITCHARD qui, en 1935, publia le résultat étonnant qu'il obtenait, grâce à l'emploi de la Prostigmine, dans des cas de myasthénie grave.

LAURENT et WALKER étudièrent ensuite l'effet de ce médicament lorsqu'il est pris par voie buccale.

BINI, quant à lui, l'utilisa par voie veineuse dans un cas grave de suffocation par paralysie des muscles respiratoires chez un myasthénique.

De nombreuses observations confirmèrent ces premiers résultats et la Prostigmine parut être un médicament spécifique de la myasthénie, bien que son action fut de courte durée.

DÉFINITION CHIMIQUE

La Prostigmine est un alcaloïde synthétique très voisin de l'Esérine, qui est une substance vagomimétique.

L'étude chimique de l'Esérine, faite par AESCHLIMAN et REINERT, a montré que l'action pharmacologique dépend du groupement de l'ester de l'acide méthylcarbamique, et que tous les esters de cet acide ont la même action.

Ces auteurs ont varié d'une part le groupement de l'acide carbamique et, d'autre part, le groupement phénylique jusqu'à l'obtention d'un corps chimique ayant bien l'action vagomimétique de l'Esérine, mais n'en présentant pas la toxicité. Ainsi ils arrivèrent à la Prostigmine, qui est : l'ester diméthyl-carbamique du m - Oxyphényl triméthyl - ammonium - méthylsulfate, et dont la formule chimique correspond à :



ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

A. — Action vagomimétique

Comme l'Esérine, la Pilocarpine, et la série de la Choline, la Prostigmine est une substance vagomimétique.

1^o Action sur l'appareil circulatoire.

L'injection de Prostigmine provoque une bradycardie sinusale. Le ralentissement du rythme cardiaque serait dû, d'après DONATELLI, à une double action de la Prostigmine, une première périphérique sur les terminaisons intracardiaques du X et une seconde centrale, sur le centre dépresseur bulbaire.

2° Action sur l'appareil respiratoire.

La Prostigmine provoque une stimulation des muscles de Reissessen pouvant aller jusqu'à provoquer une véritable crise d'asthme expérimental avec arrêt de l'hématose.

D'autre part, ce spasme peut être levé, soit par l'action d'un sympathicomimétique comme l'Adrénaline ou l'Ephédrine, soit par l'action d'un parasympathicolytique comme l'Atropine.

3° Action sur l'appareil digestif.

Cette action fut connue avant même que l'on utilise la Prostigmine dans la myasthénie ; en effet, les chirurgiens s'en servaient pour combattre les parésies intestinales post-opératoires.

La Prostigmine augmente le péristaltisme intestinal et accroît les sécrétions digestives, ainsi d'ailleurs que toutes les sécrétions, même la sudorale, bien que celle-ci soit sous la dépendance du sympathique.

4° Action sur la diurèse.

La diurèse se trouve légèrement augmentée.

5° Action sur l'appareil oculaire.

La Prostigmine a un pouvoir d'excitation sur le nerf moteur oculaire commun qui fait partie du parasympathique. C'est ce qui explique son action sur la diplopie due à la paralysie du III et qu'elle fait disparaître. Elle provoque également le rétrécissement de la pupille (myosis).

Enfin elle stimule le muscle ciliaire et peut aller jusqu'à provoquer un spasme de l'accommodation que l'on peut faire disparaître par l'Atropine.

B. — Action anti-Curare ou action sur le muscle

C'est l'action anti-Curare de l'Esérine, et par là même celle de la Prostigmine, qui a permis d'utiliser celle-ci dans la maladie d'Erb-Goldflam, dont la symptomatologie ressemble à l'intoxication curarique.

Grace BRISCOE fit des expériences sur le quadriceps du chat.

L'étude des myogrammes lui a permis d'en tirer les conclusions suivantes :

1° La Prostigmine et le Curare ont isolément une action dépressive sur le muscle, mais avec cette différence capitale que, pour la première drogue, le phénomène ne se manifeste qu'avec un courant de fréquence supérieure à 75 excitations, tandis que, avec le Curare, il se manifeste avec n'importe quelle fréquence.

2° L'action dépressive de ces deux substances est réversible et leurs effets s'annulent mutuellement. On sait que l'action paralysante du Curare est due à une non-concordance entre les vitesses d'excitabilité du nerf et du muscle par augmentation de la chronaxie musculaire. En outre, la paralysie curarique semble résider dans la plaque myo-neurale.

La Prostigmine, quant à elle, paraît diminuer la chronaxie du muscle et rétablit ainsi l'isochronisme, aussi bien dans l'intoxication curarique que dans la myasthénie. On peut ainsi conclure que son action s'exerce au même niveau que celle du Curare, c'est-à-dire au niveau de la jonction neuro-musculaire. On peut également se demander comment la Prostigmine arrive à diminuer la chronaxie du muscle ; nous essayerons de l'élucider en étudiant l'action anti-cholinestérasique de la Prostigmine.

C. — Action anti-cholinestérasique

On considère actuellement l'Acétylcholine comme la substance intermédiaire intervenant dans le mécanisme de l'excitation neuro-musculaire (DALE). L'excitation du X aurait pour effet de transformer localement la choline peu active des tissus innervés ou des humeurs en Acétylcholine mille fois plus active. Mais à son tour, l'Acétylcholine va s'hydrolyser facilement dans l'organisme sous l'action d'un ferment : la Cholinestérase ; et donnera de la choline et de l'acide acétique.

Dans la myasthénie, cette hydrolyse se fait probablement très rapidement par suite d'une trop grande activité de cette Cholinestérase. Cette activité a été dosée dans le sang par de nombreux auteurs (STADIE et JONES, HALL et LUCAS) avant et après injections de Prostigmine, et d'une façon indirecte, en déterminant la quantité d'Acétylcholine détruite, qui est proportionnelle à l'activité du ferment.

Ils ont tous constaté que l'activité de la Cholinestérase était diminuée après injection de Prostigmine. En débarrassant ensuite le sang de la Prostigmine introduite, l'activité cholinestérasique reprenait son taux initial.

La Prostigmine agit donc en inhibant l'action du ferment sans le détruire. Son action est donc partielle et réversible.

ACTION DE LA PROSTIGMINE SUR LA MYASTHÉNIE

Ainsi que l'ont signalé LARUELLE et MASSON, la Prostigmine agit à petites doses sur la faiblesse musculaire qu'elle fait disparaître et, à doses plus fortes, sur la courbe de fatigabilité qu'elle améliore.

Mode d'administration.

La Prostigmine peut être administrée de plusieurs façons :

- 1° *Per os* : sous la forme de comprimés de 15 milligrammes ;
- 2° *En injections* :
sous-cutanées, à 0,5 p. 1000 ;
intra-veineuses, dans les formes graves nécessitant une action rapide ;
- 3° *En inhalations*.

L'effet de la drogue se fait sentir un quart d'heure après l'injection, et il est à son maximum trois-quarts d'heure après. Sa durée d'action est assez fugace et ne dépasse pas trois à quatre heures. L'effet est encore plus rapide si on utilise la voie veineuse. Enfin, par la bouche, le résultat thérapeutique met plus longtemps à se manifester, mais il met plus de temps pour disparaître : six heures environ.

La myasthénie ayant une évolution très variable et souvent même paradoxale, on ne peut fixer à l'avance un traitement schématique. La dose et la manière de donner la Prostigmine sont différentes selon chaque cas envisagé et varient avec chaque moment.

La drogue ayant une assez brève action, les prises doivent être réparties dans la journée afin d'en soutenir les effets. On la continuera durant la nuit au cours des formes graves de la maladie.

Effets de la Prostigmine.

Les signes cliniques sont tous améliorés : la force musculaire est augmentée et le malade retrouve son activité presque normale. Chez un myasthénique, le taux d'acide lactique est nettement plus élevé ; mais, après injection de Prostigmine, les variations de son taux sont

identiques à celles que l'on peut observer chez un sujet sain. La drogue fait en outre regresser les troubles électriques : la réaction de Jolly disparaît, la chronaxie augmente et le myogramme retrouve une courbe normale.

Le taux de la Cholinestérase sérique est abaissé par la Prostigmine et cette chute est proportionnelle à la quantité de drogue utilisée.

L'action de la Prostigmine serait double : une action cholinergique sous la dépendance de l'effet anti-estérasique, une action musculaire directe avec augmentation de la sensibilité au récepteur.

Actions secondaires.

Il ne semble pas qu'il y ait d'accoutumance. Mais on doit se méfier tout de même des accidents secondaires de la Prostigmine. D'ailleurs, s'ils surviennent, étant donnée la faible toxicité de la drogue, ils sont presque toujours bénins.

Quels sont ces troubles secondaires possibles :

1^o Des troubles digestifs.

Ce sont les plus fréquents. Ils se caractérisent essentiellement par des coliques, des crises de diarrhées, plus rarement des vomissements. Enfin les malades signalent parfois des brûlures gastriques après l'absorption de plusieurs comprimés à la fois.

2^o Des troubles respiratoires.

Le myasthénique a la sensation d'un étouffement transitoire, dû à un spasme des muscles bronchiques. C'est un véritable asthme expérimental. De tels accidents sont néanmoins assez rares.

3^o Des troubles oculaires.

Ils sont tout à fait exceptionnels et consistent en un spasme des muscles de l'accommodation.

Tous ces troubles ne constituent pas une contre-indication au cours du traitement ni n'obligent pas à arrêter celui-ci. Il faut tout simplement ou diminuer les doses ou, si on a besoin d'augmenter celles-ci, associer au traitement des antagonistes de la Prostigmine comme l'Atropine, à la dose de 0 mmgr. 5 à 1 milligramme.

Certains facteurs atténuent l'action de la Prostigmine et rendent nécessaire une augmentation des doses pour obtenir un résultat effectif.

Parmi ces facteurs, nous trouvons : la menstruation et la grossesse. Les infections aussi, et en particulier les infections respiratoires, entraînent une baisse de sensibilité à la Prostigmine. Enfin les sédatifs provoquent à leur tour une baisse sensible dans l'activité de la Prostigmine.

On doit signaler, avant de clore cette étude sur la Prostigmine, l'existence de corps ayant vis-à-vis d'elle une action de mordantage. Parmi ces substances, le D. F. P., la Guanidine et l'Ephrédine auraient donné les résultats les plus nets.

CONCLUSION

La Prostigmine a des effets remarquables puisque, en bloquant la Cholinestérase, elle rend au muscle pendant un certain temps une contraction normale. Aussi en a-t-on fait la médication de base de la myasthénie d'Erb.

Mais l'action relativement courte de la Prostigmine, les signes toxiques qu'engendre parfois cette médication parasympathicomimétique, les résultats quelquefois incomplets qu'elle apporte ont suscité certains auteurs à poursuivre leurs recherches sur d'autres corps doués d'une activité anti-cholinestérasique et qui, pour la plupart, renforceront l'action de la Prostigmine.

CHAPITRE III

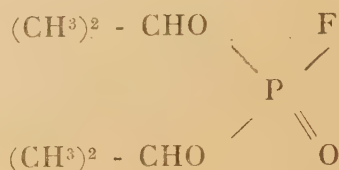
Le D. F. P. ou Di-Isopropyl-Fluoro-Phosphate

Les fluorophosphates ont été décrits en premier lieu par LANGE et Von KRUEGER, en 1932. Considérant la possibilité de leur emploi comme gaz de guerre, l'attention a de nouveau été fixée sur l'usage de ces substances durant la guerre 1939-1945. Des méthodes perfectionnées de préparation furent élaborées par Mc COMBIE et SAUNDERS (1941), particulièrement pour le Diisoprophyl-Fluoro-Phosphate, qui est le produit le plus actif de la série. Or, au cours d'expérimentations, cette substance fut trouvée posséder une activité anti-cholinestérasique marquée ; de là a suivi son essai clinique dans le traitement de la myasthénie.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Le D. F. P. est un liquide incolore, légèrement volatil, sans odeur caractéristique à faible concentration. Il doit être conservé dans des récipients en verre dur, fermés hermétiquement. On peut le purifier par redistillation, mais les solutions aqueuses sont instables et sont hydrolysées jusqu'à 50 % en seize heures.

La formule chimique du D. F. P. peut être représentée comme suit :



PHARMACOLOGIE

L'action physiologique du D. F. P. résulte d'une inhibition énergique de l'enzyme : cholinestérase (ADRIAN et COLL., 1917).

C. HEYMANS, dans sa communication préliminaire au *Congrès international de Physiologie* d'Oxford, en 1947, a publié une magistrale étude sur la pharmacologie du D. F. P. et sur le rôle des cholestérinases.

1^o Action du D. F. P. sur les cholestérinases.

Une profonde et même totale inactivation des cholinestérases sérique et globulaire suit de peu l'injection intraveineuse de D. F. P., mais il n'en découle aucune réaction physiologique dite cholinergique (C. HEYMANS).

Des faits analogues ont été décrits par MAZUR, KÆLLE et COMROÉ pour le lapin, le singe, le chien et l'homme.

En conséquence, ni la pseudo-cholinestérase sérique, ni la cholinestérase vraie globulaire ne semblent jouer un rôle dans la transmission des influx nerveux, en particulier de ceux qui sont dénommés cholinergiques.

2^o Action sur le système nerveux vagal cardiaque.

Dans une expérience chez l'homme, COMROE, TODD et KÆLLE n'ont observé de modification ni du rythme cardiaque, ni de l'électrocardiogramme (en particulier aucun signe vagal n'apparaît) sous l'influence du D.F.P.

Dans un travail antérieur, HEYMANS, PANNIER et VERBÈKE ont montré que, chez le chien, le D. F. P., administré à des doses qui inhibent profondément les cholinestérases sanguines et tissulaires, ne provoque pas de bradycardie, ne détermine pas d'augmentation de l'excitabilité périphérique du parasympathique cardiaque, et n'influence pas la transmission des réflexes cardio-inhibiteurs déclenchés par l'intermédiaire des pressor-récepteurs du sinus carotidien.

3^o Influence du D. F. P. sur le système vasomoteur.

Alors que l'Acétylcholine, injectée après administration d'Atropine, provoque une élévation de la pression artérielle due à l'excitation des synapses vasomoteurs par cette substance (action nicotinique), on n'observe aucune réaction de ce genre avec le D. F. P.

Ces expériences (HEYMANS) démontrent bien que le D. F. P. est dépourvu d'action cholinergique au niveau des synapses vasomoteurs.

Seule une intoxication très aiguë par le D. F. P. finit par entraîner de l'hypotension.

4^o Action sur la respiration.

A des doses susceptibles d'inactiver profondément les cholinestérases sanguines et tissulaires, le D. F. P. n'influence pas la respiration du chien ni les réflexes respiratoires.

Mais l'injection de doses plus élevées détermine un broncho-spasme, parfois très intense, qui cède à l'injection d'Atropine. Ce broncho-spasme détermine lui-même de l'hyperpnée et de la dyspnée qui disparaissent également avec l'Atropine.

5^o *Action sur le système nerveux cérébro-spinal
et sur les muscles striés.*

Le D. F. P. provoque, s'il est injecté à fortes doses, de l'anxiété, de l'instabilité motrice, des convulsions et de la trémulation musculaire.

Les convulsions et la trémulation musculaire provoquées par la drogue ne sont pas influencées par l'Atropine, mais sont empêchées ou supprimées par le Nembutal.

Cette trémulation musculaire s'observe également sur le muscle éterné d'une manière aiguë et sur le muscle excisé.

Les fasciculations du muscle déterminées par la Prostigmine et par l'Esérine s'observent encore après blocage des cholinestérases sanguines par le D. F. P.

6^o *Action du D. F. P. sur la pupille.*

LÉOPOLD et COMROÉ ont observé que le D. F. P. provoque du myosis, du spasme de l'accommodation, de la myopie et de la diminution de la tension intra-oculaire. Aussi ce médicament a été préconisé, avec succès, dans le traitement du glaucome.

7^o *Action sur la sécrétion salivaire.*

HEYMANŞ et PANNIER ont signalé que l'injection de doses fortement anti-cholinestérasiques de D. F. P. ne provoque pas de stimulation de la sécrétion salivaire.

ACTION DU D. F. P. SUR LA MYASTHÉNIE

A des doses légères (un milligramme en injection intra-musculaire) le D. F. P. entraîne une inhibition de la cholinestérase du sérum et des globules rouges. A une dose plus importante, les effets musculaires appa-

raissent ; enfin, à une dose élevée (plus de trois milligrammes), se dessine l'action sur le système nerveux et sur le tractus intestinal.

COMROE et ses collaborateurs (1946) l'ont essayé au cours de sept myasthénies graves. Les résultats ont été très variables : échec dans deux cas, atténuation chez deux malades, amélioration manifeste dans un cas et considérable dans les deux autres. L'amélioration subjective et objective n'a pas dépassé ou égalé celle que donne la Prostigmine, bien que la cholinestérase sérique ait été amenée à des taux extrêmement bas. L'augmentation des doses provoqua des vomissements graves.

Les résultats de GADDUM et WILSON (1947) ne furent pas plus prometteurs.

Ces résultats prouvent que la valeur de l'estérase sérique n'est d'aucun secours dans l'appréciation de l'action anti-myasthénique d'un médicament.

Comme phénomènes d'intolérance, COMROE et ses collaborateurs nous indiquent que les symptômes causés par l'administration de doses trop fortes, étaient surtout d'ordre gastro-intestinal, c'est-à-dire des nausées, des douleurs épigastriques, des vomissements, des crampes abdominales, des mouvements péristaltiques accentués et de la diarrhée.

CONCLUSION

L'action différente du D. F. P. et de la Prostigmine sur la fatigabilité du myasthénique peut dépendre :

— des propriétés physico-chimiques de ces drogues. Le D. F. P. lipo-soluble aurait un tropisme pour le système nerveux central et pénétrerait à l'intérieur des cellules. Chez le myasthénique, il s'en suivrait une amélioration subjective. La Prostigmine, hydro-soluble, resterait extra-cellulaire et agirait d'une manière élective au synapse et en particulier à la plaque myo-neurale ;

— de l'action de ces drogues sur le muscle. Alors que la Prostigmine agirait directement sur le muscle, l'action du D. F. P. dépendrait de l'innervation cholinergique et son activité disparaîtrait sur le muscle désénergé.

La Prostigmine protégerait la cholinestérase sérique et son inactivation par le D. F. P. KOSTER a montré que l'injection préalable de physostigmine rendait l'animal plus résistant à des doses mortelles de D. F. P.

Dans le traitement courant de la myasthénie, l'effet prolongé du D. F. P. mérite d'être retenu, car il évite les fluctuations de la force musculaire et diminue la fatigue du matin. La combinaison Prostigmine - D. F. P. donne de bons résultats et permet de diminuer les doses de Prostigmine nécessaires à la stabilisation du malade.

Les résultats obtenus avec l'utilisation clinique du D. F. P. ont été dans l'ensemble décevants ; et, après quelques expériences limitées, les hôpitaux de Michigan (U. S. A.) ont abandonné ce médicament dans le traitement de la myasthénie grave.

CHAPITRE IV

L'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate

En 1947, l'Université de Michigan (U. S. A.) eut le privilège d'essayer en clinique d'autres insecticides, possédant, eux aussi, une puissante activité anticholinestérasiq. Ces produits furent fournis par la « Dow Chemical Company de Midlan » (Etat de Michigan) ; ils furent étudiés expérimentalement sur des animaux par les docteurs DAYRIT, MAURY et SEEVERS.

Cette substance insecticide, l'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate, fut ensuite expérimentée sur des malades atteints de myasthénie d'Erb-Goldflam. Ces essais furent faits dans les Services de neurologie de l'Hôpital de l'Université de Michigan, sous la haute directive de RUSSEL N. DEJONG, professeur de neurologie, assisté des docteurs Martha-R. WESTERBERG et John-T. LUROS.

Le médicament a été administré chez quatre myasthéniques à la dose de 10 à 12 milligrammes tous les trois jours, par voie intra-musculaire. Les résultats furent favorables, mais difficiles à apprécier, car les auteurs maintinrent l'administration de Prostigmine pendant ces essais.

ACTION SUR LA MYASTHÉNIE

L'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate produit, dès le début, une baisse de la cholinestérase du sérum sanguin et une baisse de la cholinestérase des érythrocytes. On décou-

vrir que le sérum était le plus sensible au médicament et que c'était lui qui retournait le plus rapidement à la normale. L'action de cette substance est prolongée. Et, chez les animaux utilisés pour les recherches, le recouvrement de l'activité de la cholinestérase du sérum et de la cholinestérase des érythrocytes traîna pendant des jours et des semaines, tandis que le recouvrement clinique eut lieu en général au bout de quelques heures.

Il fut toutefois évident que le taux de cholinestérase sanguine serait inutile si on évaluait l'effet thérapeutique après une certaine dose initiale.

Par ailleurs, il fut trouvé sur les animaux d'expériences que le blocage du cœur et la contracture des muscles bronchiques de Reissessen dus à l'action de l'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate, pouvaient être surmontés par l'utilisation simultanée d'Atropine. Les animaux ainsi protégés par l'Atropine sont capables de supporter plusieurs doses importantes du médicament, doses qui, normalement, seraient mortelles. Néanmoins, après quelques doses élevées, la mort survient invariablement ; elle serait due à la suppression de la respiration centrale qui, elle, n'est pas améliorée par l'Atropine.

Les graves effets toxiques de l'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate apparaissent malgré tout assez doucement et sont de courte durée. Ils subsistent quelques heures, et ils contrastent avec les effets du D. F. P. qui, eux, peuvent entraîner la mort le seizième jour après l'injection.

Les investigations cliniques sur l'utilisation de l'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate s'échelonnèrent sur une période de dix-huit mois, et un rapport préliminaire fut alors fait par les auteurs américains. D'après ce rapport, le médicament s'est révélé efficace pour améliorer les symptômes de la myasthénie grave. Mais il semble être plus utile, grâce à son action constante et prolongée, pour renforcer l'action rapide et fugace de la Prostigmine, qui restera la médication de base.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

L'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate se présente sous la forme d'un liquide visqueux, qui est miscible avec l'eau, mais les solutions aqueuses se détruisent rapidement.

UTILISATION THÉRAPEUTIQUE

Les doses à employer varient selon la sévérité du syndrome clinique, et la dose maxima qui fut donnée à l'homme est de 0,86 milligramme par kilo de poids.

L'accumulation de la substance médicamenteuse est évidente à la suite des essais cliniques américains, et, avec des doses accrues, on doit espacer davantage les injections.

L'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate n'est efficace que si la Cholinestérase est libre. Donc si en premier lieu on donne de la Prostigmine, l'injection d'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate sera ensuite inefficace, puisque la Prostigmine aura déjà fixé la Cholinestérase.

L'intervalle optimum entre les injections semble être de deux à quatre jours, bien qu'on ait pensé que le médicament était encore actif au bout de ce délai. Et on a démontré que, avec des doses moins importantes que les doses initiales, on obtient par la suite des effets absolument identiques.

La très grande efficacité de la Prostigmine fut établie par les malades eux-mêmes. Ils devaient faire attention, après l'injection d'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate, et ils ne devaient prendre seulement qu'une partie de la dose prévue de Prostigmine, sinon ils s'exposaient à des effets fâcheux.

Tous les malades étudiés ont confirmé qu'ils préféraient la thérapeutique : association d'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate et de Prostigmine à la thérapeutique : Prostigmine seule.

TOXICITÉ

Les effets toxiques de l'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate consistent en : nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhée, siallorhée, bradycardie, tiraillements musculaires, compression, insomnie et cauchemars.

Ces symptômes toxiques apparaissent dix minutes après l'administration du médicament, et la majorité consiste en signes de stimulation des muscles lisses et des glandes, signes que l'on appelle aussi : effets muscariniques de l'Acétylcholine. Les phénomènes toxiques sont soulagés par l'Atropine, que l'on donnera pendant ou après l'injection d'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate.

Néanmoins, certains symptômes toxiques, comme les nausées, les vertiges, l'insomnie et les cauchemars, pouvant résulter de doses importantes et persister de six à douze heures, sont en apparence d'origine centrale et, de ce fait, ils ne sont pas entièrement guéris par l'Atropine. Les barbituriques peuvent tout de même avoir des effets heureux sur ces symptômes toxiques centraux.

CONCLUSION

L'usage de l'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate a été très limité. Il est, en effet, instable en solution aqueuse, et il doit être dilué cent fois avant d'être utilisé dans les injections. Il est donc impossible de généraliser son application en dehors des centres hospitaliers.

CHAPITRE V

Le Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate

Il fut démontré que l'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate est en réalité un mélange de plusieurs esters. Or, ces derniers sont en grande partie responsables de toute son activité biologique.

Aussi les expérimentateurs américains de l'Université de Michigan se penchèrent activement sur ces différents esters et, après de fébriles recherches, ils réussirent à isoler le plus actif : le Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate ou T. E. P. P. Depuis lors, les services de pharmacologie et les services de neurologie de l'Université de Michigan, conjointement avec d'autres Universités américaines, ne cessent d'étudier cet ester et cherchent à en préciser la valeur thérapeutique dans les myasthénies graves.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET PHYSIQUES

Le Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate, ester entrant dans la composition de l'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate, s'est révélé le plus actif de tous grâce à son activité biologique.

C'est une substance peu colorée, soluble dans l'eau et liposoluble. Elle se présente sous la forme d'un liquide hygroscopique, de volatilité peu élevée. Elle peut être dissoute dans le « propylène glycol » ou encore dans l'huile d'arachide.

1^o Expérimentation américaine

Une fois le Tétrâ-Ethyl-Pyro-Phosphate isolé et son activité anticholinestérasique connue, les auteurs américains se décidèrent à l'essayer sur l'homme dans le traitement de la maladie d'Erb.

ESSAI CLINIQUE

BURDON, KEEL et Mac ALPINE ont rapporté, en avril 1948, les résultats obtenus dans trois cas de myasthénie : ces auteurs ont observé chez leurs trois malades une réduction complète des troubles à la suite de l'ingestion de 8 à 12 milligrammes de ce corps en deux ou trois prises par jour.

Sept mois plus tard, HARVEY rapporte qu'il a obtenu, avec 15 milligrammes quotidiens, un effet semblable à celui de la Prostigmine dans sept cas.

Charles STONE et J.-A. RIDER viennent de relater également les heureux effets de ce produit chez huit myasthéniques. Ils signalent : quatre résultats excellents, deux nettes améliorations, deux améliorations légères, deux cas où l'administration de la Prostigmine était encore nécessaire, mais au tiers de la dose qui s'avérait auparavant indispensable.

A la suite de cette communication, D. GROB, de Baltimore, rapporta ses résultats personnels chez douze malades : dans six cas, les résultats étaient excellents.

Plus récemment encore, on nous a signalé que, au mois de février 1950, dans les hôpitaux de Michigan, quatre malades atteints de myasthénie grave étaient traités avec le Tétrâ-Ethyl-Pyro-Phosphate. Le professeur RUSSEL N. DEJONG accuse de bons résultats, et même il cite un résultat excellent puisque un des malades a été maintenu pendant huit mois à la seule thérapeutique phosphatée.

MODE D'ADMINISTRATION

Il existe deux sortes de préparation :

a) *Le T. E. P. P. en solution dans le « propylène glycol ».*

Cette solution est celle que les Américains ont employé le plus souvent. A 1 %, elle a été donnée dans de l'eau, dans du jus d'orange ou bien dans d'autres liquides. Elle a un goût assez doux.

La dose maximum est utilisée dès le début et pendant quelques jours. Mais, dès l'apparition des premiers symptômes toxiques, la dose est abaissée et maintenue à un taux d'entretien.

La dose d'entretien habituelle, en solution au propylène glycol, est de 2 à 4 cm³ (2 à 4 milligrammes) par jour. Cette dose est donnée généralement en prises fractionnées : deux à trois par jour, suivant les cas et suivant les effets toxiques.

Utilisée en combinaison avec la Prostigmine, elle augmente les moyens thérapeutiques mis en œuvre dans les cas de myasthénie grave, maladie qui, jusqu'à présent, n'était traitée qu'avec la Prostigmine seulement.

b) *Le T. E. P. P. en solution dans l'huile d'arachide.*

Le médicament est aussi utilisé en solution dans l'huile d'arachides, solution à 1 %, qui, elle aussi, peut être donnée par voie buccale. Son action s'en trouve ainsi plus prolongée.

En général, on n'a guère besoin de plus de 2 cm³, mais les malades se plaignent, au bout d'un certain temps, de troubles du goût.

Enfin, cette préparation est quelque peu vomitive, et elle est moins agréable que la solution au Propylène glycol.

MODE D'ACTION

Le T. E. P. P. possède un très grand pouvoir anticholinestérasique. Quoique semblable à l'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate par son action, il en diffère par son activité biologique qui est bien plus grande.

Les doses à administrer peuvent être bien réglées, car le produit est stable en solution, et surtout il est efficace par voie buccale.

L'effet produit est aussi intense que celui obtenu par la Prostigmine, mais sa durée est nettement plus prolongée ; ce sont les mêmes groupes musculaires qui répondent bien ou mal au deux médicaments. La baisse de la cholinestérase plasmatique, qui suit l'ingestion du Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate, est maxima au bout d'une heure ; il semble qu'un très léger effet dépresseur sur la cholinestérase persiste longtemps, jusqu'au seizième jour. Cliniquement, l'effet produit persiste pendant douze heures.

Il est très intéressant de remarquer que si l'on administre de la Prostigmine peu de temps avant le T. E. P. P., l'effet de celui-ci est bloqué (HARVEY), comme si la combinaison Prostigmine-Cholinestérase protégeait l'enzyme. Par contre, l'effet anti-cholinestérasique est augmenté si l'on administre la Prostigmine au moins une heure après le Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate.

TOXICITÉ

Le Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate produit les mêmes manifestations toxiques que l'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate.

Les crampes abdominales, la diarrhée, la sialorrhée, les sueurs, les tiraillements musculaires sont calmés par l'Atropine. Mais de grandes quantités d'Atropine, par voie buccale, sont parfois nécessaires pour contrebalan-

cer les effets toxiques de la drogue. Et comme l'action du T. E. P. P. est plus prolongée que l'action de l'Atropine, il sera obligatoire de répéter les doses de cette dernière.

Mais il peut y avoir aussi des phénomènes toxiques d'origine centrale, tels que insomnies, nausées, cauchemars. Ces troubles ne seront pas aussi bien améliorés par l'Atropine que les troubles précédents ; néanmoins, ils pourront être soulagés, dans une certaine mesure, par l'emploi de barbituriques.

Enfin, l'administration du T. E. P. P. est parfois délicate si l'on veut obtenir l'effet maximum et éviter les signes toxiques. C. STONE et A. RIDER conseillent de le faire absorber avec du lait ou avec une bouillie, d'augmenter progressivement la dose en même temps que l'on diminue la Prostigmine ; à la dose de 8 à 12 milligrammes, celle-ci peut être habituellement supprimée. Le produit s'accumule dans l'organisme, car il n'est pas exceptionnel que les signes toxiques surviennent plusieurs jours après l'administration quotidienne d'une même dose.

CONCLUSIONS AMÉRICAINES

Ce nouveau corps, inhibiteur de la cholinestérase, est très efficace dans le traitement de la myasthénie ; il appartient encore au stade expérimental, mais, déjà, son action est qualitativement et quantitativement différente de celle de la Prostigmine. Aussi on peut utiliser le Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate comme remplaçant de la Prostigmine ou, mieux, en combinaison avec cette dernière.

2° Expérimentation montpelliéraine

C'est plutôt un essai clinique qui a été fait ; et, quoique d'assez courte durée, notre observation facilitera peut-être une étude ultérieure plus poussée.

PRÉSENTATION DE L'OBSERVATION

1° *Histoire de la maladie.*

Il s'agit d'une jeune fille de 17 ans, écolière à Saint-Affrique, adressée par son médecin dans le service de M. le professeur BOULET ; elle rentre à la salle Grasset le 2 février 1950.

Le début de la maladie remonte au mois d'octobre 1949. A cette date, la malade a remarqué une certaine gêne dans les mouvements, surtout lors de séances de gymnastique.

Après un léger épisode grippal, vers le 15 décembre 1949, son faciès devient peu à peu inexpressif : impossibilité de sourire et tendance au ptosis bilatéral. En outre, on note de la gêne dans la marche, avec flexion des genoux et chutes fréquentes, ainsi qu'une gêne dans les mouvements supérieurs : difficulté pour se vêtir.

Dès le début de janvier 1950, les troubles sont plus marqués, avec en plus une gêne dans le port de la tête et une gêne dans les mouvements de mastication.

Enfin, avec une fatigabilité extrême, la malade présentait, de façon épisodique, de la gêne dans la déglutition de la salive pendant la nuit, de petites crises d'étouffement et un nasonnement plus marqué que son nasonnement habituel.

Le médecin traitant porte fort justement le diagnostic de myasthénie grave et institue un traitement à la Prostigmine, à raison de six comprimés de 15 milligrammes par jour. Après une nette amélioration, le syndrome

myasthénique reprend peu à peu toute son importance, aussi la malade est adressée à Montpellier en vue d'un examen plus complet et dans le but d'y subir une thérapeutique qui soit plus apte à modifier favorablement son état.

2° Examen à l'entrée.

Aux membres inférieurs, on ne trouve pas de paralysie. Mais il ressort une impression d'épuisement très rapide dès les premiers mouvements exécutés, avec impossibilité de les refaire. Il faut ajouter à cela : une hypotonie marquée et des réflexes rotuliens et achilléens vifs. Enfin la sensibilité est normale à tous les modes, la coordination des mouvements aussi et, au point de vue trophique, il n'y a pas d'amyotrophie et pas de fibrillations.

Aux membres supérieurs, les troubles de la motricité sont sensiblement identiques à ceux du membre inférieur. L'hypotonie y est un peu moindre, les réflexes bicipitaux sont seuls obtenus, la sensibilité est normale et la coordination de même. Enfin dans le domaine trophique, il faut signaler une sudation palmaire importante et, à gauche, une atrophie des muscles de l'éminence thénar et une atrophie plus légère des muscles inter-osseux.

Il est impossible à la malade de redresser la tête si son corps se trouve en position allongée.

L'étude de la face nous montre un faciès figé, la bouche entr'ouverte, avec tendance au ptosis bilatéral. La malade signale en outre une gêne marquée à la déglutition des liquides.

La marche est normale et aucun trouble vestibulaire n'est à signaler.

L'examen de tous les autres appareils ne dénote aucune autre anomalie, si ce n'est une hyperthyroïdie avec un métabolisme basal à -4% .

Différents examens complémentaires sont pratiqués :

- l'examen électrique ne donne pas de réaction myasthénique ;
- la radiographie du médiastin ne révèle pas d'image de thymus ;
- l'électro-cardiogramme est normal ;
- dans le transit intestinal, avant et après la Prostigmine, le médicament entraîne une accélération très importante dans les dernières anses intestinales.

Les réactions biologiques ont donné les résultats suivants :

- Cholinestérase sérique : 4,2 cm³ de Na OH N/100 ;
- Glycémie : 1 gramme par litre.
- Natrémie en Na : 3,50 grammes par litre ;
- Kaliémie en K : 0,224 grammes par litre ;
- Glutathion réduit : 17 milligrammes pour 100 cm³ de sang.

En présence d'un tel ensemble clinique, M. le professeur agrégé P. PASSOUANT confirme le diagnostic de forme grave dans une myasthénie d'Erb-Goldflam et institue un traitement à la Prostigmine.

3° Traitement par la Prostigmine.

Du 3 février 1950 au 14 février 1950, la malade reçoit huit comprimés de Prostigmine. Nous ne notons que peu de modifications dans le syndrome clinique et, dès le 14 février, aux huit comprimés donnés jusqu'alors on ajoute deux injections intra-veineuses quotidiennes de un demi milligramme chacune.

Le 8 février, le taux de la cholinestérase sérique était de 4.2 cm³. Le 16 février 1950, un nouveau dosage de la cholinestérase sérique donne comme résultat :

avant Prostigmine : 3,62
après Prostigmine : 3,41

L'on peut voir que la Prostigmine, depuis son entrée en action, a entraîné une légère baisse du taux de la cholinestérase ; mais, du point de vue clinique, il n'y a pas d'amélioration notable.

Le 26 février 1950, on cesse les injections de Prostigmine et on ne l'utilise plus qu'en comprimés, à raison de dix comprimés de 15 milligrammes par jour. Cette thérapeutique demeurera inchangée jusqu'au 6 mars 1950.

4° Traitement par le Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate.

Devant le peu de succès du traitement par la Prostigmine, M. le professeur agrégé P. PASSOUANT décida d'essayer sur notre malade le dernier né des anticholinestérasiques. Sur sa demande, un échantillon lui fut adressé par les Hôpitaux du Michigan et, dès le 6 mars 1950, sous le contrôle de MM. les professeurs BOULET, PASSOUANT et SERRE, le Tétra - Ethyl - Pyro - Phosphate était expérimenté sur notre cas de myasthénie grave.

Nous devons signaler tout de suite, avant même d'exposer notre étude sur l'utilisation clinique du Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate, que jamais le traitement par la Prostigmine n'a été interrompu et que, pendant notre expérimentation, la malade a reçu ses dix comprimés quotidiens de Prostigmine.

a) ADMINISTRATION ET EFFETS CLINIQUES

Le premier jour, afin de bien noter l'action du Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate, nous avons contrôlé, après chaque prise, la tension artérielle, le pouls et le rythme respiratoire de la myasthénique. Enfin nous avons pris soin de repérer dès leur apparition toutes les réactions secondaires pouvant découler de la toxicité éventuelle du médicament.

Le 6 mars 1950 :

- 8 heures : la malade présente à l'examen :
 - une tension artérielle avec :
 - maxima : 11,5
 - minima : 7
 - un pouls avec 71 pulsations à la minute ;
 - un rythme respiratoire avec 16 mouvements à la minute.
- 8 h. 30 : on donne à la malade :
 - 1 cm³ de T. E. P. P. et 0,4 mgr. d'Atropine (l'Atropine étant destinée à enrayer les phénomènes toxiques éventuels).
- 9 h. : tension artérielle : 11/7 ;
 - pouls : 72 ;
 - mouvements respiratoires : 18/minute.
- 9 h. 10 : tension artérielle : 11/7 ;
 - pouls : 70 ;
 - mouvements respiratoires : 17.
- 9 h. 20 : tension artérielle : 11/7 ;
 - pouls : 68 ;
 - mouvements respiratoires : 16.
- 9 h. 35 : tension artérielle : 10,5/5,5 ;
 - pouls : 70 ;
 - mouvements respiratoires : 17.
- 9 h. 50 : tension artérielle : 10,5/6 ;
 - pouls : 72 ;
 - céphalée diffuse et légère, surtout dans la région frontale.
- 10 h. : tension artérielle : 11/6 ;
 - pouls : normal ;
 - mouvements respiratoires : 15 ;
 - céphalée frontale nette.

- 10 h. 15 : tension artérielle : 11/6,5 ;
pouls : 72 ;
la céphalée frontale va en augmentant, et
elle présente un point électif à la
région latéro-frontale gauche.
- 10 h. 30 : tension artérielle : 11/6 ;
pouls : 76 ;
les céphalées persistent toujours.

Néanmoins, on peut affirmer que le traitement a été assez bien supporté.

Le 7 mars 1950, à 8 heures, on donne :

2 cm³ de T. E. P. P. et 0,4 mgr. d'Atropine.

La malade se sent mieux.

On ne note aucune réaction toxique nette ; uniquement le soir, où la malade se plaint de douleurs gastriques.

La tension artérielle et le pouls sont normaux.

Le 8 mars 1950 :

On administre à la malade : 2 cm³ de T. E. P. P., mais on les fractionne en deux prises.

- A 8 h. : 1 cm³ de T. E. P. P. et 0,4 mgr. d'Atropine. La dose est bien tolérée et la tension artérielle reste normale.

- A 16 h. : 1 cm³ de T. E. P. P. et 0,4 mgr. d'Atropine. Une demi-heure après, apparaissent quelques phénomènes vagotoniques :

envie de dormir,

douleurs gastriques et abdominales,

nausées,

sensation de froid intense,

céphalées importantes,

pas de sudation.

La tension artérielle subit une chute légère :

avant : 12/7 ; après : 10/6,5.

Ces manifestations ont duré une heure et elles ont fait place à une sensation de grande fatigue.

Le 9 mars 1950 :

La dose quotidienne de Tétrâ-Ethyl-Pyro-Phosphate est toujours de 2 cm³, répartis en deux fois : première prise à 8 h. 15, et la seconde à 14 h. La malade le supporte assez bien et accuse un mieux évident.

Le 10 mars 1950 :

On donne à nouveau 2 cm³ en deux prises. Mais le soir, nous observons chez la myasthénique traitée des céphalées, des vomissements et de l'insomnie.

Du 11 mars au 17 mars :

La malade est toujours maintenue à la dose de 2 cm³ par jour.

Le 18 mars 1950 :

Les signes toxiques s'accroissant, il est nécessaire de diminuer la quantité de drogue employée. On utilise alors les doses suivantes :

le 18 : 1/2 cm³ ; le 19 : 1/2 cm³ ; le 20 : 1 cm³ ; le 21 : 1 cm³, mais en deux prises de 1/2 cm³ chacune ; le 22 : 1/2 cm³ et le 23 : 1/2 cm³.

Le 23 mars 1950 :

Le Tétrâ-Ethyl-Pyro-Phosphate étant de plus en plus mal supporté, et ayant même amené une véritable intoxication de type cholinergique, cette thérapeutique dut être abandonnée.

b) EFFETS BIOLOGIQUES DU T. E. P. P.

Des dosages de la cholinestérase sérique ont été faits, l'un avant la prise du médicament, l'autre après. Ainsi, en comparant la différence des taux de cholinestérase,

et en mettant en regard la dose de médicament employée, on peut parfaitement se rendre compte du pouvoir anticholinestérasique du Tétra - Ethyl - Pyro - Phosphate.

Voici les résultats enregistrés :

DOSE DE T.E.P.P. CHOLINESTÉRASE (en cm³)

7 mars :	2 cm ³	avant prise :	4,54,	après :	2,68
16 mars :	2 cm ³	avant prise :	1,90,	après :	1,53
17 mars :	2 cm ³	avant prise :	1,41,	après :	0,86
18 mars :	1/2 cm ³	avant prise :	1,57,	après :	1,34
19 mars :	1/2 cm ³	avant prise :	1,54,	après :	1,30
20 mars :	1 cm ³	avant prise :	1,02,	après :	1,25
22 mars :	1/2 cm ³	avant prise :	1,24,	après :	1,06
23 mars :	1/2 cm ³	avant prise :	0,88,	après :	0,82

5° Evolution finale de la myasthénie.

Le 24 mars 1950, après arrêt du traitement par le Tétral-Ethyl-Pyro-Phosphate, la Prostigmine fut continuée à raison de dix comprimés par jour. Mais devant la médiocrité des résultats, le 31 mars, aux dix comprimés quotidiens, nous fûmes obligés d'ajouter une injection de une ampoule par voie intra-musculaire.

Les taux de cholinestérase sérique étaient alors les suivants :

le 27 mars.		1,43
le 29 mars.		2,17
le 5 avril.		2,51
le 11 avril.		4,06

Le syndrome myasthénique restait toujours identique à lui-même et prenait peu à peu davantage d'ampleur ; notre malade présentait une évolution progressive, non influencée par le traitement médical.

Le 28 avril 1950, la dose de Prostigmine était de : quatorze comprimés et deux ampoules en injection intra-musculaire. Cette dose journalière resta inchangée

jusqu'au 8 mai 1950. Enfin, du 8 mai au 16 mai 1950, on fit prendre seize comprimés par jour à notre malade.

A cette dernière date, malgré l'absence de signes radiologiques concernant un thymome, M. le professeur agrégé PASSOUANT s'est résolu à une intervention chirurgicale sur le thymus. Cette intervention, faite par M. le professeur agrégé NÈGRE, se déroula dans les meilleures conditions. De simples débris graisseux furent trouvés, il n'existait pas de tumeur.

Après la thymectomie, la malade a repris connaissance, sa respiration était normale et son pouls bien frappé. Aussi espérait-on des suites normales quand, brutalement, deux heures après avoir été opérée, notre jeune malade a fait une syncope avec apnée qui, malgré la Prostigmine, a été mortelle.

RÉSULTATS ET COMMENTAIRES DE L'EXPÉRIMENTATION

Après avoir administré durant dix-huit jours du Tétrà-Ethyl-Pyro-Phosphate, nous avons constaté les résultats suivants :

1^o *Effets cliniques du T. E. P. P.*

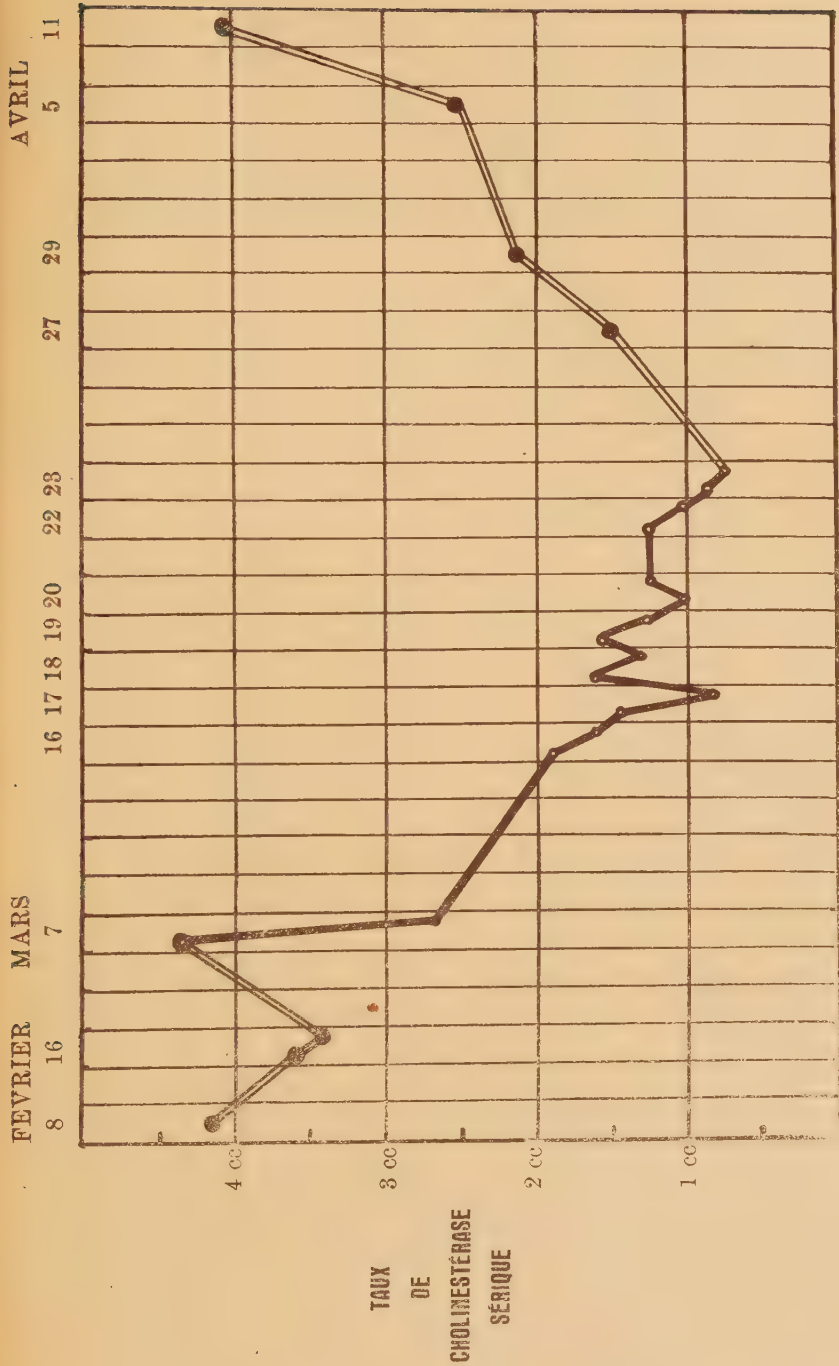
Le médicament n'a aucune action sur :

le pouls,
le rythme respiratoire,
la tension artérielle.

Son action sur le syndrome myasthénique a été peu marquée, elle paraît cependant renforcer l'action de la Prostigmine.

Comme action secondaire, il faut signaler parmi les incidents observés l'importance des phénomènes vago-toniques :

états nauséux,
vomissements,



VARIATIONS DE LA CHOLINESTÉRASE SÉRIQUE AU COURS DE LA MYASTHÉNIE

En trait blanc : Traitement à la Prostigmine.

En trait noir : Traitement à la Prostigmine + Tétréthyl Pyro Phosphate.

céphalées,
insomnie.

De cette connaissance des phénomènes toxiques que nous avons enregistrés découlent les indications pratiques suivantes :

- nécessité de prises fractionnées,
- pas de prise vespérale,
- administration simultanée d'Atropine : $1/2$ mgr.
per os pour une prise de $1/2$ cm³ de
T. E. P. P.

2° Effets biologiques du T. E. P. P.

Le Tétrâ-Ethyl-Pyro-Phosphate possède un remarquable pouvoir anticholinestérasique. Une simple lecture des résultats des dosages est significative.

Revoyons quelques chiffres des taux de cholinestérase sérique :

le 7 mars : avant T.E.P.P. : 4,34 ; après : 2,68
le 16 mars : avant T.E.P.P. : 1,90 ; après : 1,50
le 17 mars : avant T.E.P.P. : 1,41 ; après : 0,86

Enfin, en prenant tous les dosages réalisés depuis le début de la maladie, en portant d'un côté les jours de maladie et de l'autre les taux de cholinestérase, nous pouvons établir une courbe qui nous montrera encore plus nettement l'action anticholinestérasique du Tétrâ-Ethyl-Pyro-Phosphate.

Sur la courbe, il y a parfois deux dosages le même jour : un le matin, l'autre le soir, qui indique bien l'effet de la drogue prise entre temps.

En trait blanc, la courbe correspond au traitement par la Prostigmine seule ; et le trait noir correspond au traitement combiné : Prostigmine plus Tétrâ-Ethyl-Pyro-Phosphate.

Ainsi il est facile de comparer l'action de la Prostigmine et celle du T. E. P. P. sur la cholinestérase sérique. Alors que la Prostigmine a une action bien moindre et de courte durée, le T. E. P. P., de son côté, a une action presque totale.

CONCLUSIONS

Le Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate, d'après nos constatations, ne paraît avoir dans le traitement de la myasthénie grave qu'un emploi très limité.

A l'image du D. F. P. et de l'Hexaéthyl-Tétra-Phosphate, cette drogue possède une remarquable action anticholinestérasique. Néanmoins, ses résultats sur le syndrome myasthénique sont peu importants.

La Prostigmine, de son côté, abaisse très légèrement le taux de la cholinestérase sérique, mais améliore sensiblement les symptômes de la maladie d'Erb-Goldflam.

Cette différence d'action clinique et biologique pourrait dépendre de l'action spécifique de la Prostigmine sur la cholinestérase musculaire au niveau de la plaque myo-neurale, alors que cette dernière drogue agit très peu sur la cholinestérase sérique. Tandis que le T.E.P.P. et les autres phosphates organiques de sa série agissent fortement sur la cholinestérase sérique, et auraient une action moins précise sur la cholinestérase musculaire.

Or, suivant les derniers travaux d'AUGUSTINSSON, la cholinestérase musculaire joue un rôle prépondérant dans le mécanisme de la maladie, et c'est sur elle qu'il faudrait agir.

Un des inconvénients majeur du Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate nous paraît dépendre de réactions secondaires à l'intoxication cholinergique provoquée par la chute de la cholinestérase sérique. Cette intoxication, caractérisée par : nausées, vomissements, céphalées et insomnie, est difficilement arrêtée par l'Atropine.

En conclusion, la découverte des composés phosphatés organiques anticholinestérasiques n'aura pas amené, comme on le croyait tout d'abord, une transformation radicale de la thérapeutique anti-myasthénique, mais elle nous aura permis de mieux connaître la physiopathologie de la myasthénie d'Erb-Goldflam.

Quant au traitement médical de cette dernière, il paraît limité à la Prostigmine, qui reste la médication de base. Et, si l'utilisation de cette drogue aboutit à un échec, il y a alors indication chirurgicale : soit ablation du thymus, soit énervation du sinus carotidien.

BIBLIOGRAPHIE

- ADRIAN (E.D.) et al. *Brit. J. Pharmacol.*, 1947, 2, 56.
- BINI (L.). — *Académie de Méd. de Rome*, 1937, fasc. 4.
- BISMUTH (M.). — « Traitement de la myasthénie par la Prostigmine ». *Thèse Médecine*, Paris, 1939, n° 1116.
- BLALOCK (A.). — « Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis, report of twenty cases ». *J. of Thorac. Surgery*, 1944, 13, pp. 316-336.
- COMROE (J. H.), TODD (J.), GAMMON (G. O.), LEOPOLD (I. H.), KOELLE (G. B.), BODANSKY (O.) et GILMAN (A.). — « The effect of Di-isopropyl-Fluoro-Phosphate upon patients with myasthenia gravis ». *The American Journal of the medical sciences*, 1946, 212, n° 6.
- COSTE. — « Etude biologique et thérapeutique d'un cas de myasthénie ». *La semaine des Hôpitaux*, 1944, n° 20.
- DEJONG (Russel N.), WESTERBERG (Martha R.) et LUROS (John T.). — « The clinical use of organic phosphate cholinesterase inhibitors in the treatment of myasthenia gravis ». *Communication jointe à l'échantillon de T.E.P.P. et adressée à PASSOUANT (P.)*.
- HEYMANS (C.) et JACOB (J.). — « Sur la pharmacologie du D.F.P. et le rôle des cholinestérases ». *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1947, vol. LXXIV, nos 3-4.
- LHERMITTE (F.). — « Acquisitions thérapeutiques. Médications nouvelles de la myasthénie ». *Sem. Hôp. Paris*, 22 janvier 1950, pp. 247-248.
- LARUELLE, MASSON, VERMORY. — « Action de la Prostigmine dans un cas de myasthénie à forme de dystrophie musculaire progressive ». *Journal belge de Neurologie et de Psych.*, juin 1937, n° 6.
- LAURENT et WALKER. — « Administration de la Prostigmine dans la myasthénie grave ». *The Lancet*, 1936, n° V : 228. *The Lancet*, 1936, 27 juin.
- MORICHAU-BEAUCHANT (J.). — « Etude critique du syndrome myasthénique. Essai sur la fonction myo-neurale ». *Thèse Médecine*, Paris.

- PARAF (J.), SICARD (A.) et ABAZA. — « Premier cas français de myasthénie guérie par l'ablation d'un thymus non tumoral ». *Bul. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1949, nos 1-2.
- PASSOUANT (P.). — « La maladie de Steinert et le problème de la transmission neuro-musculaire ». *Thèse Montpellier*, 1943.
- PASSOUANT (P.), BENEZECH (Chr.), Mlle DUTARTRE. — « La cholinestérase sérique au cours de la myasthénie ». *Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, juin 1946.
- RIMBAUD (L.), HEDON (L.), PASSOUANT (P.) et NICOLAS (J.). — « Etude clinique et biologique d'un cas de myasthénie ». *Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, juin 1946.
- ROPARS (R.). — « La Myasthénie grave ». *Thèse Médecine*, Paris, 1945, n° 822.
- STADIE et JONES. — « Inhibition de la cholinestérase du muscle par la Prostigmine. Action de la drogue dans la myasthénie grave ». *The Journal of Clinical investigation*, juil. 1938.
- STONE (C.) et RIDER (J.). — « Le Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate ». *J. A. M. A.*, 1949, 141, n° 2.
- THEVENARD, LEGER. — « Myasthénie bulbo-spinale et énervation sinu-carotidienne bilatérale. Présentation d'une malade deux ans après l'opération ». *Revue de Neurologie*, 1946, 78, pp. 258-259.
- THOMSON (W.). — « Quelques applications thérapeutiques. Le D.F.P. ». *Bruxelles Médical*, 1949, n° 7.
- VIETS (H. R.). — « Clinical aspects of myasthenia gravis ». *Boston Soc. of psych. and Neurol.*, 25-5-44, in *Journ. of nerv. and mental dis.*, 1944, 100.
- VIETS (H. R.). — « Presentation of myasthenia gravis ». *Arch. of Neurol. and Psych.*, 1942, 52.
- WESTERBERG (M. R.) et LUROS (J. T.). — L'Héxaethyl-tétra-phosphate ». *Universit. Hosp. Bul. Ann. Arbor*, 14, février 1948.
-

TABLE DES MATIÈRES

<i>Introduction</i> : Préface.	7
<i>Chapitre premier</i> : La Myasthénie grave.	9
<i>Chapitre II</i> : La Prostigmine.	21
<i>Chapitre III</i> : Le D. F. P.	29
<i>Chapitre IV</i> : L'Hexa-Ethyl-Tétra-Phosphate.	35
<i>Chapitre V</i> : Le Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate.	39
1° Expérimentation Américaine.	40
2° Expérimentation Montpelliéraine.	44
<i>Conclusion</i>	57
<i>Bibliographie</i>	59

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*Le Tétra-Ethyl-Pyro-Phosphate
et les Anticholinestérasiques
dans le traitement de la
myasthénie d'Erb-Goldflam.*

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 11 juillet 1950
Le Professeur,
P. BOULET.

Vu :
Montpellier, le 11 juillet 1950.
Pour le Doyen :
L'assesseur délégué, TURCHINI.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 13 juillet 1950.
Le Recteur,
GUILLON.

*La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises
dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme
propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni
improbation.*

SERMENT

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

